

RZECZPOSPOLITA
POLSKA

12 OPIS PATENTOWY 19 PL 11 157825

13 B1



21 Numer zgłoszenia: 274231

51 IntCl⁸:C07D 473/18
C07D 473/30Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

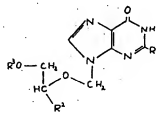
22 Data zgłoszenia: 12.08.1988

54

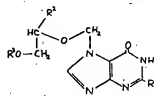
Sposób wytwarzania pochodnych puryn

43 Zgłoszenie ogłoszono:
19.02.1990 BUP 04/9045 O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.07.1992 WUP 07/9273 Uprawniony z patentu:
Polska Akademia Nauk Instytut Chemii
Bioorganicznej, Poznań, PL72 Twórcy wynalazku:
Jerzy Boryski, Poznań, PL
Bożenna Golankiewicz, Poznań, PL

57 1. Sposób wytwarzania pochodnych puryn o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub resztę acyloaminową, R² oznacza atom wodoru lub resztę acyloksymetylową albo aralkiloksymetylową, natomiast R³ oznacza resztę acyloową lub aralkilową, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R² oraz R³ mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się w zakresie temperatur mieszczących się w granicach od 170 do 270°C, a z uzyskanej mieszaniny izomerów 7 i 9 wydziela się izomer 9 o wzorze ogólnym 1 w znany w zasadzie sposób, zwłaszcza przez krystalizację lub chromatografię.



wzór 1



wzór 2

PL 157825 B1

PTO 2003-625

S.T.I.C. Translations Branch

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytworzenia pochodnych puryn o ogólnym wzorze I, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub resztę acetyloaminową, R² oznacza atom wodoru lub resztę acyklosymetryczną albo aralkiloksyacyclową, natomiast R³ oznacza resztę acylową lub aralkilową, z następującymi warunkami, że związek o ogólnym wzorze II, w którym R¹, R² oraz R³ mają żył podane znaczenie, ogrzewa się w zakresie temperatur mieszczących się w granicach od 170 do 270°C, z z uzyskanym mieszaniną izomerów 7 i 9 wydziela się izomer 9 o wzorze ogólnym I w znany w zasadzie sposób, zwłaszcza przez krystalizację lub chromatografię.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2 ogrzewa się do temperatury 220 - 230° w ciągu 5 do 10 minut.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych puryn o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub resztę acyloaminową, R^2 oznacza atom wodoru lub resztę acyloalkylową albo aralkiloksymetylową, natomiast R^3 oznacza resztę acylową lub aralkilową.

Pochodne puryn o ogólnym wzorze 1, które zawierają w pozycji 9 łańcuch alifatyczny, wykazują elementy strukturalne i chemiczne, wykazując aktywność przeciwwirusową w stosunku do różnych odmian wirusów DNA i RNA (Ch.K.Chu, S.J.Cutler, J.Heterocyclic Chem. 23, 289 /1986/; E.D.A.De Clerq, ISI Atlas of Science, Pharmacology, Vol. 1, 20 /1987/. Pochodne guaniny zawierające w pozycji 9 grupę 2-hydroksyetyloksymetylową lub 1,3 dihydroksy-2-propoksymetylową wykazują aktywność przeciwko różnym wirusom herpes. Pierwszy z tych związków znajdujący się na rynku pod nazwą fabryczną "Acyclovir" lub "Zovirax" stosowany jest przeciwko wirusom herpes simplex 1 i 2 oraz varicella zoster; drugi, o skróconej nazwie DHPG wykazuje szersze spektrum aktywności, jest między innymi inhibitorem cytomegalowirusa. Doniesiono o zachodzących próbach zastosowania DHPG jako środka wspomagającego w terapii choroby AIDS, której bardzo często towarzyszą infekcje cytomegalowirusem /J.F. Sommadossi, R.Carlisle, Antimicrob. Agents Chemother. 31, 452 /1987/.

W szeregu znanych metod syntezy tych związków oprócz pożądanego, biologicznie czynnego izomeru 9, tworzy się często w znacznej ilości nieaktywny izomer 7. obnia to wydajnie wydożność syntezy. Na przykład K.K. Ogilvie U.O.Cherygan, B.K.Radetus, K.O.Smith, K.S.Galloway, W.L.Kennel, Can.J.Chem. 60, 3005 /1982/ przeprowadzając syntezę 9-/1,3-dihydroksy-2-propoksymetylo/guaniny /DHFG/ drogą kondensacji N-2- acetyloguaniny z chlorometoksy-1,3-dibenzyloksypropanem wobec rozmaitych czynników kondensujących uzyskiwali izomery 7 i 9 maksymalnie w stosunku 1 : 1. J.C. Martin, Ch.A.Dvorski, D.F.Smee, T.R.Matthens, J.P.H.Verheyden, J.Med.Chem. 26, 759 /1983/ w celu uzyskania DHFG kondensowali N-2,9-dicetyloguaninę z 2-acetoksymetoksy-1,3-dibenzyloksypropanem i otrzymywali mieszaninę izomerów 9 i 7 w stosunku 3 : 2. O tworzeniu się mieszaniny izomerów 9 i 7 podczas kondensacji N-2,9-dicetyloguaniny z 2-acetoksymetoksy-1,3-dicetoksypropanem doniesiono również w pracy, którą napisali A.K.Tasht, M.B.Davies, C.De Witt, H.C. Perry, R.Liou, J.Germershausen, J.D.Karkas, W.A.Ashton, D.M.R.Johnston, R.L.Tolman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 4139 /1983/.

Obecnie okazało się nieoczekiwanie, że można w prosty sposób przekształcić izomery 7
wyżej wymienionych pochodnych puryn w ich izomery 9, jeżeli według wynalazku taki izomer 7,

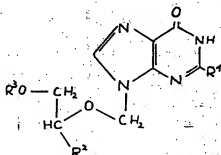
mający całkowicie zablokowane grupy wymiennalne, a więc związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^1, R^2 i R^3 mają wyżej wymienione znaczenie, ogrzewa się w zakresie temperatur od 170 do 270°C, najkorzystniej 220 do 230°C, a z uzyskanej mieszaniny izomerów 9 i 7 wydziela się izomer 9 na drodze chromatografii lub krystalizacji. Nieprzeregowany izomer 7 korzystnie jest zwrócić do ponownego ogrzewania w wymienionym zakresie temperatur. Czas ogrzewania wynosi korzystnie 5 do 10 minut. Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 9-/2-Acetoksyetoksymetylo/-N-2-acetyloguanina. Suchy preparat 7-/2-acetoksyetoksymetylo/-N-2-acetyloguaniny /10 g/ ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 250°C przez 3 minuty. Po ochłodzeniu kolby kulistej, w której prowadzono stapianie, otrzymany olej rozpuszczano w mieszaninie chloroformu z metanolem /95 : 5/ i chromatografowano na kolumnie z żelam krzemionkowym wymyając produkt powyższą mieszaniną chloroformu i metanolu. Pierwsze frakcje absorbujące ultrafiolet zawierały nieprzeregowany materiał wyjściowy, ich odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem pozwoliło odzyskać 4,03 g izomeru 7 /40% w postaci oleju, który może być ponownie wykorzystany w powyższej opisanej reakcji. Analityczną próbkę tego związku przekrystalizowano z etanolu, uzyskując preparat o temperaturze topnienia 187°C. Odparowanie następnych frakcji, zawierających chromatograficznie czysty produkt, dało w rezultacie biały, krystalizujący materiał. Produkt ten rekrystalizowano z metanolu, uzyskując 5,10 g substancji zawierającej powyżej 98% 9-/2-acetoksyetoksymetylo/-N-2-acetyloguaniny. Temperatura topnienia 204°C. Wydajność 51%.

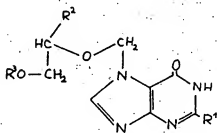
Przykład II. 9-/1,3-Dibenzyloksy-2-propoksymetylo/-N-2-acetyloguanina. Postępując podobnie jak w przykładzie I ogrzewano 7-/1,3-dibenzyloksy-2-propoksymetylo/-N-2-acetyloguaninę /10 g/ w temperaturze 230°C przez 5 minut. Mieszaninę izomerów rozdzielono podobnie jak w przykładzie I, używając mieszaniny chloroformu-metanol /98 : 2/. Frakcje zawierające nieprzeregowany izomer 7 odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do oleju, który krystalizowano następnie z octanu etylu, uzyskując 4,12 g preparatu 7-/1,3-dibenzyloksy-2-propoksymetylo/-N-2-acetyloguaniny /41%, o temperaturze topnienia 133°C. Odparowanie następnych frakcji zawierających chromatograficznie czysty izomer 9, a następnie krystalizację otrzymanego oleju z toluenu, pozwoliła otrzymać 4,79 g preparatu 9-/1,3-dibenzyloksy-2-propoksymetylo/-N-2-acetyloguaniny o temperaturze topnienia 147°C i zawartości czystej substancji powyżej 98%. Wydajność 48%.

Przykład III. 9-/1,3-Diacetoksy-2-propoksymetylo/-N-2-acetyloguanina. W kolbie kulistej umieszczono przez odparowanie z chloroformowanego roztworu 7-/1,3-diacetoksy-2-propoksymetylo/-N-2-acetyloguaninę /3g/ i otrzymany olej ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 220°C pod próżnią 15 mm Hg przez 10 minut. Uzyskany olej rozpuszczono w chloroformie i chromatografowano na kolumnie z żelam krzemionkowym mieszaniną chloroformu i metanolu o wzrastającej polarności /od 98 : 2 do 9 : 1/. Pierwsze frakcje absorbujące ultrafiolet zawierały wyjściowy izomer 7. Ich odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem pozwoliło uzyskać 1,29 g /43% materiału wyjściowego w postaci oleju, który może zostać ponownie wykorzystany w procesie transglukozylacji. Dalsze frakcje zawierały chromatograficznie czysty produkt. Ich odparowanie pozwoliło uzyskać pożądaną isomer 9 w ilości 1,47g /43% w postaci oleju. Produkt ten krystalizowano następnie z etanolu, otrzymując 1,20 g preparatu 9-/1,3-diacetoksy-2-propoksymetylo/-N-2-acetyloguaniny o czystości powyżej 98%. Temperatura topnienia 175°C. Wydajność 40%.

Przykład IV. 9-/2-Acetoksyetoksymetylo/ hipoksantyna. Postępując podobnie jak w przykładzie I ogrzewano 7-/2-acetoksyetoksymetylo/hipoksantynę /5g/ w temperaturze 200°C. Otrzymaną mieszaninę izomerów 7 i 9 rozdzielono na drodze krystalizacji z wrzącego metanolu, uzyskując 2,76 g preparatu 9-/2-acetoksyetoksymetylo/hipoksantyny o czystości około 90%. W celu dalszego oczyszczenia otrzymanego produktu prowadzono rekrystalizację z etanolu, co pozwoliło otrzymać 2,24 g krystalicznej 9-/2-acetoksyetoksymetylo/hipoksantyny o temperaturze topnienia 173°C i zawartości czystej substancji powyżej 98%. Wydajność 45%.



wzór 1



wzór 2

PTO 03-0625

CY=PL DATE=19900219 KIND=B1
PN=157 825

METHOD OF PRODUCING PURINE DERIVATIVES
[SPOSOB WYTWARZANIA POCHODNYCH PURYN]

JERZY BORYSKI, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C. November 2003

Translated by: FLS, Inc.

PUBLICATION COUNTRY	(10):	PL
DOCUMENT NUMBER	(11):	157825
DOCUMENT KIND	(12):	B1
PUBLICATION DATE	(43):	19900219
APPLICATION NUMBER	(21):	274231
APPLICATION DATE	(22):	19880812
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51):	C07D 473/18
PRIORITY COUNTRY	(33):	NA
PRIORITY NUMBER	(31):	NA
PRIORITY DATE	(32):	NA
INVENTOR	(72):	JERZY BORYSKI and BOZENNA GOLANKIEWICZ
APPLICANT	(73):	Polska Akademia Nauk Instytut Chemii Bioorganicznej
TITLE	(54):	METHOD OF PRODUCING PURINE DERIVATIVES
FOREIGN TITLE	[54A]:	SPOSOB WYTWARZANIA POCHODNYCH PURYN

Patent Claims

1. A method of producing purine derivatives with the general formula 1, in which R^1 means a hydrogen atom or acyloamine radical, R^2 means a hydrogen atom or an acyloxymethyl or aralkyloxymethyl radical, while R^3 means an acyl or aralkyl radical, wherein the compound with general formula 2 in which R^1 , R^2 , and R^3 have the above-mentioned meaning, is heated in the temperature range from 170 to 270°C., isomer 9 with general formula 1 is obtained and from the mixture of isomers 7 and 9 obtained in the way known in principle, in particular by crystallization or chromatography.

2. The method according to Claim 1, wherein the compound with formula 2 is heated to a temperature of 220-230°C. for a period of 5 to 10 minutes.

The subject of the invention is a method of producing purine derivatives with the general formula 1, in which R^1 means a hydrogen atom or acyl radical, R^2 means a hydrogen atom or an acyloxymethyl or aralkyloxymethyl radical, while R^3 means an acyl or aralkyl radical.

Purine derivatives with the general formula 1, that contain in position 9 an aliphatic chain having structural elements of a sugar, have antiviral activity with respect to different varieties of DNA and RNA viruses /Ch. K. Chu, S.J. Cutler, J. Heterocyclic Chem. 23, 289 /1986/; E.D.A. De Clerq, ISI a

Atlas of Science, Pharmacology, Col. 1, 20 /1987/. Guanine derivatives containing in position 9 a 2-hydroxyethoxymethyl or 1,3 dihydroxy-2-propoxymethyl have activity against different herpes

viruses. The first of these compounds, marketed under the trade name "Acyclovir" or "Zovirax", is used against the herpes simplex virus 1 and 2 and varicella zoster; the second, with the abbreviated name DHFG, has a broader spectrum of activity, and is, among other things, an inhibitor of cytomegalovirus. Encouraging experiments in using DHFG as an agent helping in the treatment of AIDS disease, which very often promotes cytomegalovirus infections /J.F. Sommadossi; R. Carlisle, Antimicrob. Agents Chemother. 31, 452 /1987/, have been reported.

In the known methods of synthesizing these compounds, in addition to the desirable, biologically active isomer 9, a significant amount of the inactive isomer 7 often is created. This effectively reduces the yield of synthesis. In the example of K. K. Ogilvie, U. O. Cheriyan, B. K. Radatus, K. O. Smith, K/ S. Galloway, W. L. Kennel, Can. J. Chem. 60, 3005 /1982/ promoting the synthesis of 9-/1,3-dihydroxy-2-propoxymethylo/guanine/DHFG/ by means of condensation of N-2-acetyloguanine from chloromethoxy-1,3-dibenzyloxypropane in the presence of various agents condensing, the isomers 7 and 9 were obtained maximally in a ratio of 1:1. J. C. Martin, Ch. A. Dvorak, D. F. Smee, T. R. Matthews, J. P. H. Verheyden, J. Med. Chem. 26, 759 /1983/ for the purpose of obtaining DHFG condensed N-2, 9-diacetyloguanine from 2-acetoxymethoxy-1,3-dibenzyloxypropane and obtained a mixture of isomers 9 and 7 in a ratio of 3 : 2. The study that A. K. Field, M. E. Davies, C. DeWitt, H. C. Perry, R. Liou, J. Germershausen, J. D. Karkas, W. T. Ashton, D. B. R. Johnston, R. L. Tolman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 4139 /1983/ reported also concerned the production of a mixture of isomers 9 and 7 during the condensation of N-2,9-diacetyloguanine from

2-acetoxymethoxy-1,3-diacetoxyp propane.

Surprisingly, it has now proved to be the case that it is possible in a simple way to convert isomer 7 of the above-mentioned purine derivatives into their isomer 9, if in accordance with the invention this isomer 7, having the above-mentioned groups completely blocked, and therefore a compound with the general formula 2, in which R^1 , R^2 , and R^3 have the above-mentioned meaning, is heated in the temperature range from 170 to 270EC, preferably 220 to 230EC, and, isomer 9 with general formula 1 is separated by chromatography or crystallization from the mixture of isomers 7 and 9 obtained. It is advantageous to reheat the unreacted isomer 7 in the above-mentioned temperature range. The heating time advantageously amounts to 5 to 10 minutes. The following examples illustrate the method according to the invention.

Example I. 9-/2-acetoxyethoxymetholo/-N-2-acetylguanine. A dry preparation of 7-/2-acetoxyethoxymethylo/-N-2-acetyloguanine /10g/ is heated in an oil bath at a temperature of 250EC for 3 minutes. After cooling the round flask in which the heating was performed, the oil obtained is diluted in a mixture of chloroform and methanol /95 : 5/ and chromatographed on a column with silica gel, washing the product with the above mixture of chloroform and methanol. The first fractions absorbing ultraviolet contained the initial unreacted material, their evaporation under reduced pressure made it possible to obtain 4.03 g of isomer 7 /40%/ in the form of an oil, that may be crystallized from ethanol, obtaining a compound with a melting temperature of 187EC. Evaporation of the following fractions, containing a chromatographically pure product, yielded a white, crystallizing material. This product was

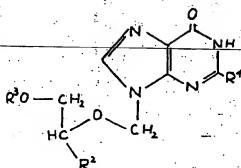
recrystallized from methanol, yielding 5.10 g of a substance containing more than 98% of 9-/2-acetoxyethoxymethylo/-N-2-acetyloguanine. The melting temperature is 204EC. The yield is 51%.

Example II. 9-/1,3-dibenzyloxy-2-propoxymethylo/-N-2-acetyloguanine. Proceeding as in Example I, 7-/2-acetoxyethoxymethylo/-N-2-acetyloguanine /10g/ is heated at a temperature of 230EC for 5 minutes. The mixture of isomers is separated as in example I, using a chloroform-methanol /98:2/ mixture. The fraction containing the unreacted isomer 7 is evaporated under reduced pressure to an oil, that then is crystallized from ethyl octane, yielding 4.12 g of the compound 7-/1,3-dibenzyloxy-2-propoxymethylo/-N-2-acetyloguanine /41%/, with a melting temperature of 133EC. Evaporation of the following fractions containing chromatographically pure isomer 9, and then crystallization of the oil obtained from toluene, made it possible to obtain 4.79 g of the compound 9-/1,3-dibenzyloxy-2-propoxymethylo/-N-2-acetyloguanine with a melting temperature of 147EC and a content of the pure substance above 98%. Yield 48%.

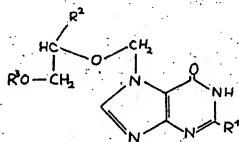
Example III. 9-/1,3-diacetoxy-2-propoxymethylo/-N-2-acetyloguanine. A chloroform solution of 7-/1,3-diacetoxy-2-propoxymethylo/-N-2-acetyloguanine /3g/ is evaporated in a round flask and the oil obtained is heated in an oil bath at a temperature of 220EC under a vacuum of 15 mm Hg for 10 minutes. the oil obtained is diluted in chloroform and chromatographed in a columns with silica gel with a mixture of chloroform and methanol with an increasing polarity /from 98 : 2 to 9 : 1/. The first fractions absorbing ultraviolet contained the initial isomer 7. Their evaporation under reduced pressure made it possible to

obtain 1.29 g /43%/ of the initial material in the form of an oil, that may be used again in the process of transglycolization. Further fractions contained a chromatographically pure product. Their evaporation made it possible to obtain the desired isomer 9 in an amount of 1.47 g /49%/ in the form of an oil. This product is crystallized gradually from ethanol, obtaining 1.20 g of the compound 9-/1,3-diacetoxy-2-propoxymethylo/-N-2-acetyloguanine with a purity above 98%. The melting temperature is 175EC. Yield 40%.

4: 9-/2-acetoxyethoxymethylo/hypoxantine. Preceding as in Example I, 7-/2-acetoxyethoxymethylo/-N-2-acetyloguanine /5g/ is heated at a temperature of 200EC. The mixture of isomers 7 and 9 obtained is separated by crystallization from boiling methanol, yielding 2.78 g of the compound 9-/2-acetoxyethoxymethylo/ hypoxantine with a purity of around 90%. Recrystallization from ethanol is performed for further purification of the product obtained, which made it possible to obtain 2.24 g of crystalline 9-/2-acetoxyethoxymethylo/hypoxantine with a melting temperature of 173EC and a content of more than 98% of the pure substance. Yield 45%.



Formula 1



Formula 2